

EL COMPLEJO HAEMOPHILUS SOMNUS

P.B. Little ¹

RESUMEN

Se realiza una completa revisión sobre el complejo Haemophilus somnus.

Se recalca la patología, ecología y las últimas investigaciones sobre la enfermedad.

Se discute la vacunación y las medidas de control.

INTRODUCCION

Esta oportunidad es bienvenida para compartir algunas de nuestras investigaciones y conclusiones sobre la septicemia por Haemophilus somnus con la colectividad veterinaria uruguaya. El trabajo que presentaré es el resultado de contribuciones de mucha gente, fundamentalmente de esfuerzos cooperativos de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Ontario y principalmente de los esfuerzos de estudiantes graduados que he tenido el placer de supervisar y a la vez aprender mucho de ellos.

Particularmente quisiera mencionar las contribuciones especiales realizadas por los Dres. Leonard Stephens, John Humphrey, Keith Thompson, Murray Hazlett, --- Stephan Groom y mi asistente la Srta. Beverly Dahmer. Una valiosa revisión sobre el tema ha sido publicada en el Veterinay Bulletin (1).

Empecé a trabajar sobre H. somnus como estudiante graduado en la Universidad de Minnesota, donde mi interés primario era inicialmente polioencefalomalacia en terneros. En 1965 era evidente que la meningoencefalitis trombótica (MET) se estaba constituyendo en la enfermedad nerviosa más importante de los bovinos y mi experiencia en ella necesariamente aumentó (2).

La enfermedad se movió hacia el norte y este y en 1970 fue diagnosticada por vez primera en Ontario (3). Dominó rápidamente la escena de las enfermedades --

¹PhD. Profesor de Patología en la Universidad de Guelph, Ontario, Canadá.

del feedlot en Ontario, y a mediados de la década del 70 los productores urgían el apoyo gubernamental para investigar sobre ella.

Durante la década pasada la especie causada por Haemophilus somnus se corrió hacia el este hasta que en los dos últimos años fue reportada en las provincias marítimas del Canadá (4). Esta progresiva diseminación geográfica en Norteamérica está asociada probablemente con el movimiento general de oeste a este del ganado de engorde, y razas puras de carne y lecheras.

La enfermedad se diagnostica ahora en muchas partes del mundo incluyendo Sudamérica, Japón, Australia, Reino Unido, Holanda, Suiza e Italia. Me ha impresionado que a lo largo de los años hay un cambio gradual en la forma de presentación de la enfermedad a medida que la región se vuelve endémica. Al principio la enfermedad por Haemophilus somnus se presenta predominantemente como MET pero con el tiempo la forma respiratoria alcanza altos porcentajes. La enfermedad se diagnostica ahora más frecuentemente en los rodeos lecheros.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD SEPTICÉMICA

Cuando empezamos a trabajar con Haemophilus somnus nos sorprendía el hecho de lo impredecible de la inducción experimental, que representaba el inconveniente más serio con que nos enfrentábamos para la evaluación de la efectividad de cualquier vacuna que podríamos desarrollar.

Otros estudios precedentes sobre Haemophilus somnus nos hablaban de que la pérdida de virulencia de los microorganismos cultivados podrían ser la causa de los problemas en la inducción de la enfermedad meningoencefálica trombótica.

Nuestra solución fue tomar el microorganismo ahora conocido como cepa 43826 de un brote natural de MET e inocularlo intracisternalmente en un ternero de 2 a 4 semanas de edad sabiendo que colectaríamos 20-30 cc de líquido cefalorraquídeo infeccioso que podría ser usado inmediatamente para desafiar terneros intravenosamente. Con esta técnica fuimos capaces de producir MET con esta cepa 43826 en un 60-70% de los terneros desafiados (5). Este era un nivel de reproducibilidad con el cual se podía evaluar la eficacia de la vacuna. Usando esta metodología estudiamos la progresión de la enfermedad septicémica y vimos que la mayoría de los terneros desarrollaban una rápida sepsis, MET típica y muerte en 36 horas -- luego de la aparición de los signos clínicos. Nunca fueron observados signos de irritación tales como convulsiones, presión con la cabeza, deambulación en círculo u otros. Escasísimos individuos presentaban fiebre y desarrollaban una artritis sub aguda no letal. El tiempo promedio de la inoculación a la muerte era de 75 horas. En los casos de septicemia fatal el agente causal se recupera en grandes cantidades de la sangre en las últimas horas de vida, así como del líquido cefalorraquídeo, cerebro, riñón y orina. Estos hechos son para tener en cuenta -- cuando el veterinario remite tejidos para el diagnóstico de laboratorio.

Las lesiones de las pequeñas arterias y vénulas son necróticas y están asociadas con los infartos sépticos, lo que no sugiere que el agente etiológico tiene una actividad destructora directa sobre las células endoteliales y para estudiar esto, elegimos para examinar el efecto del H. somnus sobre monocapas endoteliales y el cultivo de órganos de segmentos de carótica del ternero. El cultivo de órganos no probó ser de elección y para nuestra sorpresa que las células endoteliales -- no eran destruidas como separadas unas de otras, exponiendo por lo tanto la membrana colágena basal subyacente. El brillante modelo de Thompson de la ultraestructura de este proceso en nuestros laboratorios nos tentó a especular que la exposición del colágeno a la sangre circulante daría lugar al inicio de la cascada de la coagulación a través de la activación del factor XII, el factor de Hageman (6). Este proceso ocasiona probablemente la trombosis y permite al microorganismo un acceso directo al tejido nervioso subyacente. La lesión patológica clásica de la MET es la trombosis de los vasos pequeños con masas de microorganismos cocobacilares presentes y una respuesta neutrofilica intensa en el tejido nervioso necrótico adyacente.

Las monocapas endoteliales bovinas también tuvieron su valor ya que también nos enseñaron que la producción de esta lesión endotelial dependía de la presencia

de bacterias vivas ya que filtrados o microorganismos muertos eran incapaces de producir este efecto citopático. Esto sugiere que el H. somnus al contactarse con las células endoteliales puede iniciar los eventos bioquímicos de la membrana endotelial, análogos en alguna forma con aquellos cambios de la membrana inducidos por el contacto de la Escherichia coli con las células epiteliales del intestino. Debe trabajarse ahora sobre la bioquímica básica de este proceso con H. somnus.

ECOLOGIA

Es importante, tanto para la industria productora de carne como para la industria productora de leche, es conocer los datos sobre el habitat normal de esta bacteria, su mecanismo de diseminación y su habilidad para sobrevivir en el medio ambiente. Nos hemos preocupado en algunos de esos puntos mediante trabajos de campo y de laboratorio. Algunos de los resultados han sido sorprendentes y nos han ayudado a comprender la enfermedad un poco mejor.

Nosotros, junto a otros investigadores, nos hemos desilusionado con la baja recuperabilidad del H. somnus de los conductos nasales de bovinos normales considerando que muchos estimaban que era su habitat normal. El microorganismo puede ser aislado, pero como Groom encontró recientemente, cuando están presentes se debería sospechar una enfermedad pulmonar paralela por H. somnus. El informe de Klavano respecto de la infección prepucial en un novillo y los informes de aislamientos genitales en Europa nos sugirieron de que deberíamos ver al tracto reproductor como un nicho ecológico (7). Para nuestra sorpresa en un estudio de frigorífico llevado a cabo sobre los tractos génito-urinarios de toros, de 31 examinados en detalle, 77% tenían al microorganismo presente en forma subclínico (8). Más del 70% de los portadores tenía la bacteria en el prepucio. Aproximadamente 20% poseían el microorganismo también en la vejiga, glándulas sexuales accesorias y ampollas (9). Con un sistema mejor para el cultivo selectivo (10) y un ulterior trabajo de búsqueda realizado en Guelph, esta tasa de aislamiento está situada entre un 90-95%. Cabe la pregunta: "es esto parte de la flora normal". Creo que lo es por las siguientes razones. Sabemos que hay varias capas de la bacteria según sus características serológicas (11) y más importante aún, basadas sobre el cultivo celular y los estudios de patogenicidad intracisternal en el ternero. Algunas cepas prepuciales aisladas hacen muy poco o nada de esto tanto en sistema in vivo como en sistemas in vitro, mientras que el aislamiento del tracto respiratorio hace muy poco en el cerebro pero causa severas lesiones pulmonares y algunos aislamientos encefálicos ocasionan lesiones cerebrales severas pero muy poco efecto neumótico.

Creo que hay un espectro de biotipos de H. somnus en el medio ambiente bovino. La mayoría de los presentes en el tracto reproductor son probablemente comensales benignos mientras que algunos bajo circunstancias desconocidas tal vez controladas por factores transmisibles se vuelven capaces de invasión pulmonar, genital o sistemática más profunda ocasionando las enfermedades que hacen al complejo del H. somnus, el cual ampliamente describió Brown en la década del 70. (12).

Otros estudios nuestros han mostrado que, en un rodeo de cría Hereford, endémicamente infectado, en el cual la enfermedad era subclínica, la bacteria es rápidamente adquirida por los terneros entre el nacimiento y los 7 meses de vida, de manera que ellos también se vuelven portadores genitales. En nuestro estudio -- 40-60% de las vacas eran portadoras en cualquier momento, mientras que a los 7 meses de vida lo eran el 55% de los terneros. Es de hacer notar que el estado de portador nasal fue por el contrario muy raro, no encontrándose en las vacas y solo transitoriamente en dos terneros entre el nacimiento y los 3 días de edad, indicando, pensamos, la importancia del tracto genital como el principal nicho ecológico para esta bacteria.

Importante para los veterinarios de campo es el hecho de la sobrevivencia de la bacteria en el medio ambiente. Son importantes los fomites?, sobrevive el microorganismo en las fecas y orina?, cual es el papel de la temperatura y la sequía sobre la sobrevivencia?.

Sucintamente, nuestros estudios, reportados en el Canadian Journal of Comparative Medicine en 1984, mostraron que el microorganismo sobrevive hasta 70 días en las secreciones y descargas biológicas a temperatura de congelación (13). En el verano sobrevive más de 70 días cuando está incluido en la sangre o mucus nasal. En la orina, la bacteria sobrevive menos de 15 minutos a temperaturas de verano sin embargo, debido al hacinamiento de los ganados en engorde esto probablemente no signifique impedimento para la transmisión ya que los bovinos están expuestos a la inhalación de los aerosoles urinarios.

SEROLOGIA Y VACUNACION

Como medio de diagnóstico de la enfermedad por H. somnus en los rodeos, el empleo de tests serológicos ha sido ampliamente advocated y aún exigido. Debo recomendar cautela ya que sabemos que los títulos para H. somnus son muy comunes en los bovinos. Esto se debe probablemente a su presencia frecuente en el tracto génito-urinario y también probablemente a las conocidas reacciones cruzadas que ocurren a la exposición de microorganismos comunes tales como Listeria monocytogenes, Campylobacter fetus, Bordetella bronchiseptica, Mycoplasma bovis, etc (11,14). Cuando un rodeo muestra signos de enfermedades del complejo de H. somnus un título creciente puede ser una ayuda al diagnóstico pero creo que el aislamiento del microorganismo a partir del tejido enfermo es más recomendable y económico.

VACUNACION

Qué pasa con la vacunación? Es útil?. Está justificada económicamente? Cuando -- por vez primera me hice cargo del problema del H. somnus nuestra encuesta entre los productores de bovinos de carne en Ontario indicaba una respuesta subyacente de que quería y necesitaba una vacuna. Esto nos galvanizó para producir la que es la única vacuna purificada de H. somnus. Esta concentra el componente antigénico aniónico de H. somnus. Está capacitada para evitar un 100% de la MET en los terneros desafiados experimentalmente (15). Nuestras propias observaciones y aquellas derivadas del estudio de los bovinos de carne del condado de Bruce nos demuestran que la incidencia de la enfermedad septicémica fatal en el rodeo es baja en la mayoría de los casos y que las chances para que un productor tenga -- problemas repetidos año tras año con meningoccefalitis trombotica son también -- bajas (16). Se debería vacunar en estas circunstancias? En mi opinión esta es una decisión que debe ser hecha por el veterinario con un conocimiento total del tamaño del rodeo, de la susceptibilidad de los animales y del manejo. En rodeos poco susceptibles no hay duda de que el diagnóstico y tratamiento de los casos -- ambulatorios tempranosevitará pérdidas significativas y el la vía más apropiada económicamente. En rodeos grandes donde el manejo y la observación es más difícil el uso de la vacuna es clara y económicamente viable especialmente cuando la alternativa de pérdida de terneros, la contratación de mano de obra extra y el -- tiempo perdido son considerables. Nuestros estudios, y los de Saunders en el oeste de Canadá han mostrado que una vacuna comercial tostada tiene algún efecto en evitar la enfermedad(17). En forma experimental es 80% efectiva contra el desafío intravenoso (18). En situaciones de campo es evidente que algunos bovinos adquieren la septicemia a pesar de la doble vacunación. Es importante señalar que nuestros amplios estudios tratando de relacionar los niveles de anticuerpos pre y post vacunación a la vulnerabilidad del desafío indicaron que no hubo correlación.

En conclusión mencionaré estos items que pienso necesitan aclararse en futuros -- estudios sobre H. somnus.

1) Qué es lo que hace el 0.1% de una población bovina sea vulnerable a la forma septicémica? Es menos un hecho de la inmunidad humoral y más una reflexión de -- la rapidez innata de la respuesta inflamatoria del bovino? El trabajo de Hazlett sobre la mastitis por H. somnus (19) diría que esto puede ser. Tienen estos pocos bovinos comprometida la respuesta neutrofílica, la fagocitosis de los macrófagos o reducida la actividad del complemento?

2) Como invade normalmente el microorganismo para ocasionar septicemia? El desafío respiratorio aún con aislamientos encefálicos raramente ocasiona septicemia.

- 2) Como invade normalmente el microorganismo para ocasionar septicemia? El desafío respiratorio aún con aislamientos encefálicos raramente ocasiona septicemia. Es la nasofaringe el talón de Aquiles? Lleva la infección local de la nasofaringe que causa signos respiratorios leves en algunos bovinos a una linfadenitis con fuerte colonización de la sangre vía linfáticos?
- 3) Podemos desarrollar una manera simple para identificar las capas patógenas? - Estas y otras preguntas relativas a la infección y al control necesitan todavía contestarse a medida que la literatura mundial se amplía con ejemplos de la enfermedad por H. somnus inducida.

Este trabajo fue originalmente presentado ante la Sociedad Canadiense de Medicina Veterinaria.

SUMMARY

A complete review of Haemophilus somnus complex is done. Pathology, ecology and recent research about the disease is outlined. Vaccination and control measures are discussed.

REFERENCES

1. Humphrey JD, Stephens LR. Haemophilus somnus : A review. Vet Bull 1983. 53: 987-1003.
2. Little PB, Sorensen DK. Bovine polioencephalomalacia, infectious embolic --- meningoencephalitis, and acute lead poisoning in feedlot cattle. J Am Vet Med Assoc 1969. 155: 1892-1903.
3. Van Dreumel AA, Curtis RA, Ruhnke HL. Infectious thromboembolic meningoencephalitis in Ontario feedlot cattle. Can Vet J 1970. 11:125-130.
4. Proceedings of the 35th Canadian Animal Pathology Conference ADRI. Nepean, - Ontario. May 28 and 29, 1985.
5. Stephens LR, Little PB, Humphrey KD, Wilkie BN, Barnum DA. Humoral immunity - in experimental thromboembolic meningo encephalitis in cattle caused by Haemophilus somnus. Am J Vet Res 1981. 42:468-473.
6. Thompson KG, Little PB. Effect of Haemophilus somnus on bovine endothelial - cells in organ culture. Am J Res 1981. 42: 748-754.
7. Corboz L Nicolet J. Infektion mit sogenannten Haemophilus somnus beim Rind: Isolierung und Charakterisierung von Stämmen aus Respirations und --- Geschlechtsorganen. Schweiz Arch Tierheilkd 1975. 117: 493-502.
8. Humphrey JD, Little PB, Stephens LR, Barnum DA, Doing PA, Thorsen J. Prevalence and distribution of Haemophilus somnus in the male bovine reproductive tract. Am J Vet Res 1982. 43: 791-795.
9. Humphrey JD, Little PB, Barnum DA, Stephens LR, Thorsen J. Occurrence of --- Haemophilus somnus in bovine semen and in the prepuce of bulls and --- steers. Can J Comp Med 1982. 46: 215-217.
10. Slee KJ, Stephens LR. Selective medium for isolation of Haemophilus somnus - from cattle and sheep. Vet Rec 1985. 116: 215-217.
11. Canto GJ, Biberstein EL. Serological diversity in Haemophilus somnus and influence of secretions and excretions. Can J Comp Med 1984. 48: 23-26.
12. Brown LN, Dillman RC, Dierks RE. The Haemophilus somnus complex. Proc US Anim Health Assoc. 1970. 74: 94-108.

13. Dewey KJ, Little PB. Environmental survival of Haemophilus somnus and influence of secretions and excretions. *Can J Comp Med* 1984. 48: 23-26.
14. Stephens LR, Humphrey JD, Little PB, Barnum DA. Morphological, biochemical, antigenic and cytochemical relationships among Haemophilus somnus, -- Haemophilus agni, Haemophilus haemoglobinophilus, Histophilus ovis, -- and Actinobacillus seminis. *J Clin Microbiol* 1983. 17:728-737.
15. Stephens LR, Little PB, Humphrey JD, Wilkie Bn, Barnum DA. Isolation of Haemophilus somnus antigens and their use as vaccines for prevention of bovine thromboencephalitis. *Am J Vet Res* 1983. 43: 1339-1342.
16. Martin SW, Meek AH, et al. Factors associated with mortality in feedlot cattle : the Bruce County beef county project. *Can J Comp Med* 1980. 44: 1-10.
17. Saunders JR, Janzen ED. Haemophilus somnus infections II. A Canadian field trial of a commercial bacterin: clinical and serological results. *Can Vet J* 1980. 21: 219-224.
18. Stephens LR, Little PB, et al. Vaccination of cattle against experimentally induced thromboembolic meningoencephalitis with a Haemophilus somnus bacterin. *Am J Vet Res* 1982. 43: 1339-1342.
19. Hazlett MJ, Little PB, Barnum DA, maxie MG, Leslie KE, Miller RB. Haemophilus somnus: Investigations of its potential role in bovine mastitis. *Am J Vet Res* 1985. 46: 2229-2234.

As originally presented to the Canadian Veterinary Medical Association.